Lane Medical Library

Aus der II. Inneren Abteilung des Krankenhauses Charlottenburg-Westend
(Oberarzt Dr. Werner Schultz).

Beitrag zur Klinik der Erythrozytenresistenzbestimmung gegenüber anisotonischen NaCl-Lösungen

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

AN DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT

ZU BERLIN.

VON

Willy Charlton
aus St. Louis (Verein. Staaten)

Tag der Promotion: 14. März 1916

Emil Ebering, Berlin NW. 7, Mittelstr. 39.

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Dekan: Prof. Dr. **Heffter**.
Referent: Prof. Dr. **Czerny**.

Meinem Onkel Dr. phil. Willy Grethen

in Dankbarkeit gewidmet

I. Einleitung.

Trotz der außerordentlich zahlreichen, zum Teil sehr ausgedehnten Versuche, die in den letzten Jahren unternommen worden, um mehr Licht in die Frage der Erythrozytenresistenz gegen anisotonische NaCl-Lösungen zu bringen, sind die bisherigen Ergebnisse noch unbefriedigend. Abgesehen von den des öfteren nachgeprüften und bestätigten Tatsachen einer Resistenzvermehrung bei Stauungsikterus und Resistenzverminderung beim angeborenen (Minkowski-Chauffard) und erworbenen (Widal) hämolytischen Ikterus, die wohl heute als allgemein anerkannt angesehen werden darf, sind wir noch genötigt, unsere klinische Einsicht und Methodik durch weitere Befunde auf diesem Gebiet zu erweitern.

Im Gegenteil wirken die Widersprüche, wie wir ihnen bei der Durchsicht des in der Literatur angehäuften Tatsachenmaterials bezüglich des Verhaltens der Erythrozyten bei fast sämtlichen anderen Krankheiten, sowohl bei Infektions- wie bei konstitutionellen Krankheiten, wie bei Anämien verschiedenster Provenienz begegnen, verwirrend und entmutigend.

Der Grundgedanke dieser Arbeit ist nun, eine Klärung wenigstens eines Teiles dieser Widersprüche an der Hand der Literatur und einer Reihe von eigenen Resistenzversuchen klinischer und experimenteller Art herbeizuführen.

Zu diesem Zweck ist es nötig, im folgenden zunächst in historischer Reihenfolge einen kurzen Ueberblick über einige der wichtigsten, bisher zum Studium der Resistenz

der Erythrozyten angewandten Methoden und die mittels derselben gewonnenen Ergebnisse zu geben, wobei weniger die zahlenmäßige Vollständigkeit der Methoden als die Einbeziehung der die sachlich prägnantesten Momente hervorhebenden Arbeiten in den Vordergrund gestellt ist. Denn zum Teil in der Verschiedenheit der Methodik liegt es begründet, daß eine Einigung auf dem vielversprechenden Forschungsgebiet der Erythrozytenresistenz bislang nicht erzielt worden ist.

II. Bisher im Gebrauch befindliche klinische Methoden und deren Ergebnisse.

a) Die Hamburgersche Methode und ihre Modifikationen.

Wenn ich von älteren unsicheren Methoden absehe, so ist als erste die in Deutschland am meisten verbreitete Methode zur Bestimmung der Erythrozytenresistenz die seit 1883 im Gebrauch befindliche Hamburgersche zu erwähnen. Sie wird als Methode der „Hämolyse" im Gegensatz zur Methode der „Blutkörperchenzählung" nach der später zu erwähnenden Methode von Janowsky-Chanel bezeichnet. Hamburger (2) selbst nennt sie „Blutkörperchen-Methode" und bezeichnet sie als ein Verfahren, in welchem man diejenige Salzlösung sucht, welche beginnenden Farbstoffaustritt in einer Blutprobe veranlaßt.

In seinem 1902 erschienenen Buch „Osmotischer Druck und Ionenlehre" schildert er die Methode wie folgt:

Man bringt in einige Reagensröhrchen je 15 ccm verschiedener NaCl-Lösungen, die untereinander einen Konzentrationsunterschied von 0,01 % besitzen. In jedes Röhrchen werden 4 Tropfen Blut gebracht, dann wird durch mäßiges

Schütteln gut gemischt und den Blutkörperchen Gelegenheit gegeben, zu sedimentieren. Nach etwa 2 Stunden hat sich in den Röhrchen eine klare Schicht von ungefähr 1 cm Höhe gebildet. Untersucht man die Farbe dieser Schichten, so stellt sich z. B. heraus, daß dieselbe in einem Röhrchen mit 0,50 % NaCl-Lösung farblos ist, in denjenigen mit 0,49 % NaCl-Lösung aber eine rote Nuance besitzt. Alle Blutkörperchen, selbst die am leichtesten verletzlichen, das heißt die am wenigsten resistenten, leisten somit einer 0,50 % NaCl-Lösung noch Widerstand. Eine derartige Lösung hat man mit „Minimum-Resistenz“ (v. Limbeck) bezeichnet. Werden die Versuche mit verdünnteren Salzlösungen fortgesetzt, so geht fortwährend eine größere Zahl von Blutkörperchen zugrunde, bis man endlich auf eine Salzlösung trifft, die so verdünnt ist, daß alle Blutkörperchen, auch die am meisten resistenten ihre Farblösung verlieren. Die Lösung von unmittelbar vorhergehender Konzentration, in der also die meist resistenten Blutkörperchen eben noch unversehrt bleiben, repräsentiert die sogenannte „Maximum-Resistenz“.

Die Hamburgersche Methode ist von zahlreichen Autoren mit Modifikationen verschiedenster Art versehen worden, deren Einzelaufzählung nicht Gegenstand dieser Untersuchungen sein soll.

Von Limbeck (7) gibt eine kurze Uebersicht über 54 Beobachtungen und findet bezüglich der fieberhaften Infektionskrankheiten, daß bei Typhus, Erysipel und Pneumonie Verminderung der Resistenz häufig vorkommt, daß diese Herabsetzung der Resistenz bei fieberhaften Prozessen nicht immer zutrifft, vielmehr auch von den drei genannten Krankheitsformen, wie von anderen Infektionskrankheiten Fälle vorkommen, bei denen eher eine Erhöhung der Resistenz zu beobachten ist. Diabetes und Osteomalacie boten normale Werte, ein Fall von Leukämie Verminderung der Resistenz. Desgleichen durchschnittlich

Purpura. Erhöht war der Wert überall bei Gelbsucht, Lebercirrhose ohne Gelbsucht und zwei Fälle von chronischer Nephritis zeigten normale Werte. Bei schwerer Anämie kam es in zwei Fällen zu Verminderung, bei Chlorose zur Erhöhung der Resistenz. Von Limbeck gibt an, daß bei einer Technik Schwankungen zwischen 0,44 und 0,48 % bei Gesunden vorkommen. Der Autor gibt stets nur die minimale Resistenz an.

Eine Zusammenstellung der wesentlichen bis zum Jahre 1905 erhaltenen Resultate gibt Ribierre (11). Technisch ging dieser Autor so vor, daß NaCl-Lösungen von 0,48—0,28 % hergestellt wurden, indem man tropfenweise 0,5 % NaCl-Lösung und destilliertes Wasser mischte. Es wurde beispielsweise die Lösung von 0,48 % so hergestellt, daß 48 Tropfen der 0,5 % NaCl-Lösung mit 2 Tropfen destilliertem Wasser gemischt wurden u. s. f. Das Blut wurde miit Hilfe einer graduierten Pipette derartig abgemessen, daß die Blutquantität ungefähr $^1/_{50}$ der NaCl-Lösung betrug. Jede Lösung benötigte so einen großen Blutstropfen. Das Resultat wurde nach Abzentrifugieren festgestellt, und zwar einmal nach 5 Min. und nach erneutem Aufschütteln nach 5 Stunden Ruhe. Das als zweites gewonnene Resultat stimmte fast immer mit dem zuerst gewonnenen überein. Als unentbehrlich notwendig bezeichnet Ribierre vollkommene Sterilität der Gläser und Lösungen und die Verwendung von chemisch reinem NaCl. Die minimale Resistenz (R. 1) wird durch dasjenige Glas angegeben, in welchem die offenbar am wenigsten resistenten Blutkörperchen ihr Hämoglobin verloren haben, also makroskopische Feststellung der beginnenden Verfärbung der überstehenden Flüssigkeit. Als maximale Resistenz (R. 2) faßt Ribierre diejenige Lösung auf, in welcher makroskopisch auch beim Aufrühren keine Flüssigkeitstrübung festgestellt werden kann. Demgemäß findet Ribierre R. 1 bei 0,42—0,44 % und R. 2 bei 0,34—0,36 %. Zu bemerken

ist noch, daß Ribierre darauf aufmerksam macht, daß man die Ausdehnung der Resistenz, die numerische Differenz zwischen R. 1 und R. 2 berücksichtigen soll, und daß verschiedene Variationen vorkommen, in denen sich der Uebergang zwischen R. 1 und R. 2 vollzieht, je nachdem die Auslaugung normal fortschreitet oder plötzlich und massenhaft oder lang hingezogen auftritt. Demgemäß könnte man den Gang der Auslaugung in Kurven darstellen, deren Ordinaten die Intensität des freigewordenen Blutfarbstoffes darstellen müßten.

Geschlecht und Alter üben wenig Einfluß aus, vielleicht zeigen Kind und Greis eine unbedeutende Verminderung der Resistenz (Viola).

In Uebereinstimmung mit Hamburger wird angegeben, daß die roten Blutkörperchen des arteriellen Blutes etwas resistenter sind als diejenigen des venösen. Was pathologische Zustände betrifft, so ist nach Ribierre die Seltenheit der Resistenzverminderung auffallend.

Nach Hämorrhagien fanden verschiedene Autoren eine Verminderung der Resistenz. Auch Ribierre fand eine leichte Veränderung im gleichen Sinne bei Metrorrhagie und Blutung bei Ulcus duodeni. Bei anämischen Zuständen mit Einschluß der perniziösen Anämie waren die Resultate sich widersprechend. Im Gegensatz der Resistentenverminderung, welche Veyrassat (19) nach der Zählmethode von Chanel fand, konstatierte Ribierre Resistenzerhöhung bei perniziöser Anämie und gibt an, daß analoge Resultate bei der Botryocephalusanämie gefunden sind (Bard, Courmont und André).

Als die sichersten Ergebnisse bezeichnet Ribierre die Resistenzvermehrung beim Ikterus, und zwar sowohl nach den Ergebnissen der Zähl- als auch der Blutkörperchenmethode. Bei Ikterischen handelt es sich nach Ribierre und Vaquez bei der Vermehrung der Resistenz um eine wirkliche Immunisierung, die gleichzeitig die Zelle und das Serum

trifft. Sorgfältig gewaschene rote Blutkörperchen bewahren eine erhöhte Resistenz. Wird eine kleine Quantität ikterisches Serum normalen Blutkörperchen hinzugefügt, so erhöht man ihre Resistenz gegenüber destilliertem Wasser und gallensauren Salzen.

Beim Krebs findet sich nicht allein eine Vermehrung der Minimalresistenz, sondern auch eine Vermehrung der Ausdehnung derselben, dergestalt, daß R. 2 tiefer steht. Im Gegensatz zur Behauptung von Veyrassat betont Ribierre, daß diese Eigenschaft der Erythrozyten beim Krebs nicht konstant ist.

Es würde ungerecht sein, fährt Ribierre fort, zu verkennen, daß der Kliniker aus dem Studium der Erythrozytenresistenz einige Anhaltspunkte gewinnen kann. Man muß zugeben, daß eine Resistenzverminderung ein starkes Argument gegen die Krebsdiagnose bildet.

Ebenfalls mit einer Modifikation der Hamburgerschen Methode untersuchte Schmidlechner (17) die Resistenzfähigkeit der Erythrozyten in Fällen von Scheiden- und Uteruskrebs. Er fand, daß bei Beginn der Erkrankung oder in den Fällen, in welchen trotz der bereits eingetretenen Unmöglichkeit, zu operieren, der Kräftezustand der Patienten noch als befriedigend angesehen werden konnte, die Konzentration der beiden extremen Lösungen und die Resistenzbreite von den normalen Werten nur eine geringe Abweichung zeigte. In anderen Fällen, in welchen das Karzinom sich auf die Beckenorgane und auf das Beckenbindegewebe erstreckte, sowie im Wege der Lymphbahnen die weiter gelegenen Lymphdrüsen und die parenchymatösen Organe ergriffen hatte, wurde die Maximumresistenz durch eine kleinere, die Minimumresistenz durch eine größere Zahl ausgedrückt.

Schmidlechner kommt also zu dem Resultat, daß in den fortgeschritteneren Fällen die minimale Resistenz sich verringert und die maxi-

male Resistenz sich erhöht. Daraus ergibt sich, daß Schmidlechner nicht aus seinen Versuchen den Schluß ziehen kann, daß das Karzinom schlechtweg die Resistenzfähigkeit der roten Blutkörperchen erhöht, wie das aus seinen weiteren theoretischen Erwägungen hervorzugehen scheint, sondern nur bezüglich der maximalen Resistenz.

Weiterhin arbeitete nach der Hamburgerschen Methode Sandaya (14).

In 12 Reagenzröhrchen wurden je 10 ccm der verschiedenen NaCl-Lösungen gebracht und dazu je 2 Tropfen defibrinierten Blutes aus einer Pipette hinzugegeben. Nach sanftem Schütteln kamen die Röhrchen auf 18—24 Stunden in den Eisschrank. Bei der Feststellung des Resultates wurde die erste auftretende rötliche Verfärbung der über den sedimentierten Erythrozyten befindlichen Flüssigkeitsschicht gegen weißen Hintergrund festgestellt. Werte über 0,51% und unter 0,48 % bezeichnete er als vermindert resp. erhöht. Die Feststellungen bewegen sich zwischen 0,53 und 0,43 % NaCl-Gehalt der Lösung. Diese geringe Untersuchungsbreite ist ein Hinderungsgrund für die Feststellung der quantitativ großen Ausschläge. Sandayas Versuche beziehen sich also nur auf die minimale Resistenz.

Seine Resultate bieten ein wenig einheitliches Bild. Unter den als erhöht oder vermindert gefundenen Fällen finden sich auch Hysterie, Neurasthenie, Emphysem und andere Affektionen, die im Sinne des untersuchten Objektes mit gleicher Berechtigung als normal angesehen werden können. Konstant ist nur die Steigerung in Fällen von Ikterus. Von 15 Fällen von Lungentuberkulose in verschiedenen Stadien zeigten 6 eine Erhöhung, einer eine Erniedrigung, die übrigen boten normale Werte. Schwere der Fälle sowie das Temperaturverhalten waren ohne Einfluß auf die Resistenz. Was die Infektionskrankheiten betrifft, so war beim Typhus unter 13 Fällen die Resistenz achtmal normal, zweimal vermindert und nur

dreimal erhöht. Auch bei Scharlach, Sepsis, Angina war die Resistenz normal. Von 12 Karzinomen zeigten sieben normales Verhalten, fünf Erhöhungen der Resistenz. Die Resistenz bei gemischtzelliger Leukämie erwies sich in drei Fällen als vermindert, dagegen war sie in einem Fall von akuter Myeloblasten-Leukämie normal. Diese Verminderung der Resistenz bei myeloischer Leukämie ist wohl neben der Erhöhung der Resistenz bei Ikterus der konstanteste Befund, der sich bei diesen Resistenzbestimmungen ergibt.

Besonders schwierig für die Beurteilung im Zusammenhange mit den sonstigen Resultaten von Modifikationen der Hamburgerschen Technik sind die Ergebnisse von Strasser und Neumann (18).

Diese Autoren nehmen je 1 ccm der NaCl-Lösungen (von 0,20—0,50 % in Abständen von je 0,01 %), versetzen dieselben mit stets gleichen Quantitäten von Blut (meist 20 ccm) und betrachten nach etwa 5—15 Minuten das Erscheinen der Grenze zwischen Lack- und Deckfarbe. Sie bezeichneten diese Grenzen mit zwei Zahlen, deren höhere die letzte Deckfarbe, deren niedrigere die erste Lackfarbe der Lösungen konstatieren ließ. Sie fanden die Grenze für normales Menschenblut bei 0,39—0,38 % NaCl, also Zahlen, welche mit dem von Viola angegebenen Werte der „mittleren Resistenz“ 0,38% übereinstimmten. Das Ergebnis der Methode von Strasser und Neumann ist also derjenige makroskopisch festgestellte Punkt der Verdünnungsreihe, an welchem der größte Teil der Erythrozyten als aufgelöst angesehen werden muß. Die Resultate bieten also den bisherigen gegenüber insofern eine Besonderheit, als sie weder die makroskopisch ziemlich genau feststellbare minimale Resistenz noch die mikroskopisch definierbare maximale Resistenz darstellt, sondern einen Resistenzwert, der sich dem später zu besprechenden „Plurimum-Resistenzwert“ nähert.

Ihre Resultate sind in folgender Tabelle enthalten:

1. Polycythaemia hypertonica (2 Fälle)	0,36—0,35 %
2. Ikterus, Cholangitis	0,33—0,32 %
3. Myelogene Leukämie	0,44—0,43 %
Lymphatische Leukämie	0,40—0,39 %
4. Chlorose 0,29—0,28, einmal	0,35—0,34 %
5. Anämia gravis (Perniciosa?)	0,31—0,30 %
6. Sec. Anämie 0,34—0,33 resp. 0,37—0,36 endlich	0,29—0,28 %
7. Tuberkulose und Anämie	0,39—0,38 %

Bemerkenswert erscheint in dieser Tabelle, daß die Resistenzsteigerung bei Ikterus, die wohl das konstanteste Ergebnis aller Untersuchungen darstellt, hier nicht zum Ausdruck kommt.

Des weiteren fanden Strasser und Neumann, daß die Zahlen für ihre Grenzwerte bei Eisenbehandlung von „Chloroanämien" in die Höhe gingen, scheuen sich aber, das Resultat als Resistenzverminderung zu bezeichnen, sondern möchten diese Bezeichnung bei ansteigendem Hämoglobingehalt und entsprechend höheren „Isotoniewerten" (die oben bezeichneten Grenzwerte, Ref.) am liebsten eliminieren.

Nach Arsenbehandlung fielen die Isotoniewerte, d. h. die Resistenz stieg. Bezüglich der Beziehungen zwischen Hämoglobingehalt des Blutes und Isotonie finden sie, daß Schwankungen des Hämoglobingehaltes die strikte Folgerung aus jeweiliger Höhe der Isotonie auf die Resistenz oft unzweckmäßig erscheinen lassen.

b) Methode von v. Liebermann und v. Fillinger.

Eine besonders zu besprechende Methode geben von Liebermann und von Fillinger (6).

Die Autoren führen aus:

Wenn man einen Tropfen (etwa 0,05 ccm) frisches nicht defibriniertes Blut gesunder Menschen zwei Minuten lang mit 5 ccm einer 0,5 prozentigen NaCl-Lösung sanft schüttelt, dann weitere 5 ccm einer 1½ prozentigen NaCl-Lösung hinzufügt und hierauf scharf zentrifugiert, so ist die abgegossene Lösung (H) entweder völlig farblos, oder zeigt nur geringere Spuren von Hämolyse. Sämtliche Erythrozyten gesunder Menschen sind also unter diesen Versuchsbedingungen gegen ½ prozentige NaCl-Lösung praktisch resistent, mindestens aber 90 %. v. Liebermann und v. Fillinger bestimmen den Resistenzquotienten (RQ) in der Weise, daß sie die zentrifugierten unangegriffenen Blutkörperchen in 10 ccm, also einem der vorher abgegossenen Flüssigkeit gleichen Volumen destillierten Wassers lösen (Lösung B) und den HB-Gehalt beider kolorimetrisch vergleichen. Ist RQ (also B/H = 2 oder 3, so verhalten sich die resistenten zu den nicht resistenten Blutkörperchen wie 2:1 resp. 3:1 (66 resp. 75 % Resistenz), RQ = ∾ bezeichnet, daß die ½ prozentige NaCl-Lösung gar keine oder nur eine unbedeutende Hämolyse bewirkt hat.

Von den Ergebnissen dieses Autors möge nur hervorgehoben werden, daß unter 11 Fällen von Karzinomen (die Mehrzahl davon waren kachektisch) 6 Resistenzverminderung zeigten. Vier nicht kachektische waren ohne Resistenzverminderung. Für einen Kachektischen wird angegeben: vielleicht Resistenzerhöhung. Sechs leichte Fälle von Tuberkulose zeigten keine Resistenzverminderung, 6 schwere Fälle beträchtliche Resistenzverminderung. Andere 5 Fälle mit Lungenaffektionen geringeren Grades oder auch ohne solche, aber mit tuberkulösen Affektionen der Augen, zeigten z. T. bedeutende Resistenzverminderung. Die Möglichkeit mit dieser Methode eine Resistenzerhöhung festzustellen, wird durch die Autoren durch die Einführung niedriger prozentiger NaCl-Lösung gegeben, z. B. 0,35 %.

Die Methode v. Liebermann und v. Fillinger ist von Schaeffer (16) einer Kritik unterzogen worden. Schaeffer glaubt, daß das Ausblasen der mit Blut gefüllten Kapillare wegen des CO_2-Gehaltes der Atemluft einen Versuchsfehler im Sinne einer Herabsetzung der Erythrozytenresistenz bedingt. Ferner sei die Temperatur der hypisotonischen Lösung zu beachten, da bei Temperaturen der zum Versuch verwandten Salzlösungen, welche sich in der Nähe der Körpertemperatur bewegen, der normale Erythrozyt eine merkliche Resistenzerhöhung zeige.

Wir haben uns davon überzeugt, daß bei der Modifikation der Hamburgerschen Technik ein durch Hineinblasen der CO_2haltigen Ausatmungsluft verursachter Fehler nicht wesentlich in Frage kommt. Bei absichtlichem Durchblasen von Ausatmungsluft (3—5 Minuten lang) durch den Blutkörperchenbrei trat in den Grenzen unserer Technik bei 0,02 % Differenz an NaCl-Gehalt kein merkbarer Effekt im Sinne einer Resistenzverminderung ein. Bekannt ist, daß die durch CO_2-Durchleiten bewirkte Resistenzverminderung reversibel gemacht werden kann. Diese auch Hamburger bekannte Tatsache wurde von Limbeck bestätigt. Bei einem seiner Versuche bewirkte CO_2-Einleiten in defibriniertes O_2-haltiges Pferdeblut eine Steigerung der isotonischen Konzentration von 0,52 auf 0,64 % NaCl und nach neuerlicher Lufteinleitung sank dieselbe wieder auf 0,45 % NaCl zurück. F. Ottiker (10) fand dagegen, daß nach O_2-Behandlung der vorher mit CO_2 beladenen Blutkörperchen die Resistenz wieder etwas zunahm, daß man aber nicht mehr die durch die CO_2 verursachte Beschädigung des Blutkörperchens rückgängig machen konnte. Unsere eigenen Versuche ergaben, daß die durch CO_2-Einleiten hervorgerufene Resistenzschädigung der Erythrozyten in hohem Maße reversibel ist.

Ausgedehnte Untersuchungen nach der Methode von Liebermann und v. Fillinger stellte Weihrauch (20) bei Tuberkulösen an und fand bei 70 Tuberkulösen nur zweimal eine Resistenzverminderung geringen Grades, wenn er erstens nur mit NaCl-Lösungen von 37° C arbeitete und zweitens das Ausblasen der Kapillare vermied und statt dessen einen Bluttropfen von der Fingerbeere in das Glas hineinspülte. Prüfte der Autor seine Patienten genau nach der ursprünglichen Methode, so kam er „zu völlig widersprechenden Resultaten". Während nach der ursprünglich angegebenen Methode jeder Patient nach einer therapeutischen Tuberkulininjektion eine starke Resistenzverminderung zeigte, wies nach der oben angegebenen Modifikation Weihrauchs kein Patient eine solche auf.

c) Die I. Janowskysche Zählmethode.

Die Methode, welcher sich Jakuschewski (4) in seinen zahlreichen, häufig zitierten Untersuchungen bedient, ist die erste Janowskysche, eine Zählmethode.

Nach einer Notiz von Lang ist die Methode von Janowsky und Chanel unabhängig von einander angegeben.

Die Methode wird so ausgeführt, daß Fingerblut mit Hilfe der Thoma-Zeißschen Pipette unter Verwendung von 3 % NaCl-Lösung in der Verdünnung 1:200 ausgezählt wird. Alsdann wird eine zweite Zählung mit hypotonischer 0,4 % NaCl-Lösung vorgenommen. Für die Einwirkung der Lösung läßt man 10 Minuten Zeit und zählt die unversehrten roten Blutkörperchen. Das Verhältnis der unversehrt gebliebenen Erythrozyten zur Gesamtzahl derselben in 1 cmm ist nach Janowsky der Index für die Beständigkeit des entnommenen Blutes.

Mit dieser Methode hat Jakuschewski außer individuellen, vom Alter der Personen unabhängigen Differenzen Veränderungen bei den verschiedensten Krankheitszuständen

gefunden. Er fand eine Erhöhung der Beständigkeit der Erythrozyten bei allen Infektionskrankheiten, bei Krankheiten der Leber, die mit Gallenretention verknüpft sind, bei Nephritis, wenn urämische Symptome einzutreten beginnen, bei diabetischem Coma, bei Karzinom, insbesondere, wenn die Krebskachexie in Erscheinung zu treten anfing, bei deutlich ausgeprägter Tuberkulose. Ferner beim Auftreten von syphilitischen Roseolen und bei tertiärer Syphilis, bei Chlorose, bei unkompensiertem Herzfehler und bei Myokarditis.

Eine ausführliche Beschreibung der zweiten Janowskyschen Methode findet sich in der Arbeit von Lang (5). Dieser Autor beschäftigt sich mit der Frage der Erythrozytenresistenz in Fällen von Karzinom vorzugsweise des Magens und des Oesophagus, wobei er, um das Resultat vorwegzunehmen, zum Ergebnis kommt, daß beide Affektionen mit der Erhöhung der Erythrozytenresistenz einhergehen, und zwar in höherem Maße beim Magenkrebs als beim Oesophaguskrebs. Lang verwandte die erste und die zweite Janowskysche Methode nebeneinander und ist der Meinung, daß die gewonnenen Resultate beider Methoden in ihren Grundzügen gut miteinander übereinstimmen. Hierbei sind einige Bemerkungen, die Lang über die erste Janowskysche Methode macht, von Bedeutung.

Abgesehen von dem Umstand, daß Lang die Blutkörperchen der hypisotonischen NaCl-Lösung nur 5 Minuten aussetzt, findet er bei der ersten Janowskyschen Methode im Gegensatz zu Jakuschewski die Erythrozytenzahl von Bedeutung. Er führt dafür folgendes Beispiel an:

Hundeblut, 1:400 verdünnt, ergibt nach fünfminutenlanger Einwirkung einer 0,4 prozentigen NaCl-Lösung das Erhaltensein von 11,5 % der Blutkörperchen. Dasselbe Blut in einer Verdünnung zu 1:2000 unter sonst gleichen Bedingungen nur 5 %. Erklärt wird dieser Resistenzunterschied von Janowsky folgendermaßen: „Wenn Blut-

körperchen sich in einer hypisotonischen NaCl-Lösung auflösen, so wird durch die hierbei freiwerdenden osmotisch wirksamen Bestandteile derselben die Konzentration der Lösung erhöht, und diese Erhöhung der Konzentration verhindert die Auflösung der ihrer Resistenz nach nächstfolgenden Blutkörperchen."

d) Die II. Janowskysche Methode.

Mit Recht betont Lang, daß dieser Umstand zu einer Fehlerquelle bei Bestimmung der Resistenz bei anämischen Individuen werden kann. Den eben genannten Fehler bemüht sich Lang in der Technik der zweiten Janowskyschen Methode auszumerzen. Das Prinzip der letzteren ist folgendes:

Eine bestimmte Menge Blut, etwa 5—15 cm wird in Gläschen mit planparallelen Seitenwänden von 1 cm Breite und 3 cm Höhe mit einer 0,4 prozentigen NaCl-Lösung im Verhältnis von 1:100 verdünnt und hierauf soviel einer 0,2 prozentigen NaCl-Lösung hinzugefügt, bis die Mischung einen bestimmten Durchsichtigkeitsgrad erreicht hat. Als Testobjekt dient die kleine Schrift (D = 0,6) aus den Tabellen zur Bestimmung der Sehschärfe bei konstantem Abstand und konstanter Beleuchtung. Bei dieser Methode, deren Endausführung im Bruchteil einer Minute vor sich geht, ist die Regulierung der Geschwindigkeit, mit welcher man die 0,2 prozentige Lösung zuströmen läßt, von größter Bedeutung. Lang richtete seine Versuche so ein, daß in einer Minute 0,5 ccm der 0,2 prozentigen Lösung aus der Bürette strömte. Die Bedeutung des Zeitfaktors wird durch folgende Beobachtung Langs demonstriert:

Es wird mit Hilfe der beschriebenen Methode die Resistenz der Blutzellen ein und desselben Individiums dreimal bestimmt, mit dem Unterschied, daß das erste Mal die 0,2 prozentige Lösung mit einer Ausflußgeschwindigkeit

von 1 ccm in der Minute, das zweite Mal von 0,5 ccm in der Minute, das dritte Mal von 0,52 ccm in der Minute hinzugegossen wird.

Es wurden hinzugefügt:

das	1.	Mal	$5,^5/_{20}$,	was	einer	Res.	v.	0,3290 % entspricht
„	2.	„	$^4/_{20}$,	„	„	„	„	0,3428 % „
„	3.	„	$2,^5/_{20}$,	„	„	„	„	0,3616 % „

Es ergab sich also mit Verminderung der Ausgußgeschwindigkeit eine scheinbare Erhöhung der Resistenz. Da nun zweifellos das Durchsichtigwerden der Blutsuspension zur Anzahl der ungelöst gebliebenen Erythrozyten in Beziehung stand, so mußte die Erythrozytenzahl berücksichtigt werden. Es wurde deshalb zur Resistenzbestimmung nicht stets dasselbe Blutquantum genommen, sondern dieselbe Blutkörperchenmenge, und zwar am besten diejenige Menge, die in 5 cmm eines an roten Blutkörperchen normalen Blutes enthalten ist, also 22,5 bis 25 Millionen. Dies wird dadurch erreicht, das man nach Bestimmung der Erythrozytenzahl mit Hilfe von Kapillaren von 5, 6, 2, 7, 5, 8, 2 cbcm Inhalt solcher Mengen Blut abmißt, welche die geforderte Erythrozytenzahl enthalten. Das hierdurch bedingte Plus an Plasma verursacht nach Langs Berechnung einen so geringen Fehler, daß man denselben vernachlässigen kann.

Eine Umarbeitung der Zählmethode, welche die Erythrozytenzahl berücksichtigt, ist von M. v. Welden (21) ausgearbeitet. Der Autor geht von der Voraussetzung aus, daß die Schnelligkeit der Hämolyse von der Anzahl Erythrozyten in der Volumeinheit abhängt und bei geringer Blutkörperchenzahl auch bei gleichem osmotischem Druck rascher als bei größerer erfolgt. Es werden Verdünnungen des gewaschenen Blutkörperchensediments derart hergestellt, daß immer auf je 1 Million Erythrozyten das Hundertfache Volumen der physiologischen resp. hypisotonischen Lösung

unter bestimmten Kautelen zur Einwirkung gelangt. Die Zeitdauer der letzteren wurde auf 10 oder 15 Minuten angegeben. Klinische Resultate sind nach der Angabe von Cohnreich durch diese Methode nicht festgestellt. Nach dem gleichen Prinzip ist von M. v. Welden eine kolorimetrische Methode ausgearbeitet worden, die ebenfalls bisher nicht praktisch verwandt zu sein scheint.

Von neueren Autoren beschäftigte sich E. Cohnreich (1) in der Münchener medizinischen Poliklinik ebenfalls mit der Janowskyschen Schriftprobenmethode, deren Ergebnis er als Plurimumresistenz (PlR) bezeichnet. Cohnreich verzichtet im Gegensatz zu Lang im Bestreben der Vereinfachung der Methode auf die Berücksichtigung der Erythrozytenzahl und untersucht einfach durch Stich ins Ohrläppchen gewonnenes Blut. Abgesehen von dem subjektiven Fehler der Methode weist der Autor auf die Wichtigkeit des Zeitfaktors hin. Nach seiner Angabe lösen sich in der 0,4 prozentigen NaCl-Lösung alle Blutkörperchen des Normalen in 5 Minuten, bei Resistenzverminderung, dem Grade entsprechend, wesentlich früher. „Es ist also nicht zulässig, zwischen dem Verbringen des Blutes in die 0,4 prozentige Lösung und dem Titrieren aus der mit 0,2 prozentigen NaCl-Lösung gefüllten Bürette eine beliebig lange Pause einzuschalten. Es muß eine konstante Zwischenzeit eingeschaltet werden, ungefähr ½ Minute, die eben nötig ist, um die Kapillare zu spülen.“ Von Cohnreichs 27 Karzinomen verschiedener Lokalisation zeigten 22 Erhöhung, 2 Verminderung, 3 normale Werte. Die an inneren Organen lokalisierten (Intestinaltraktus mit Drüsen, Ovarium, Corpus uteri) zeigten alle 19 Erhöhung. Bei Durchsicht seiner Tabelle sind aber weiterhin zum Teil oder durchgehends mit „erhöht“ notiert verschiedene Fälle von Lungen-, Kehlkopf-, Knochentuberkulose, ferner Anämie, Chlorose, myeloische Leukämie, Polyzythämie, Vitium cordis, Nephritis interstitialis, Bleivergif-

tung, Hyperthyroidismus, Pneumonie chronisch und akut, Parametritis mit Cystis und sekundärer Anämie, Mastdarmfistel, Nephritis (postmorbillär), Ikterus, Gastritis anacida (ein Fall).

Abgesehen vom Karzinom fand Cohnreich unter 29 tuberkulösen Fällen die Resistenz dreimal vermindert, 13 mal normal oder an der Grenze, 13 mal vermehrt. Drei Fälle von Lues zeigten normale Werte, einer an der unteren Grenze, ein Fall von Tabes zeigte geringe Erhöhung. Was Blutkrankheiten betrifft so fand er bei Chlorose Erhöhung, desgleichen bei Anämien. In zwei Fällen myeloischer Leukämie einmal normalen Wert, das andere Mal Erhöhung. Bei lymphatischer Leukämie normalen Wert und Verminderung. In einem Fall von Polyzythämie Erhöhung. Bei Erkrankungen des Kreislaufapparates nicht spezifischer Art fanden sich in 16 Fällen 11 mal normale, 3 mal erhöhte, 2 mal verminderte Resistenz. In drei Fällen von Bleivergiftung war die Resistenz erhöht, ein alter Fall zeigte normalen Wert. Bei Diabetes melitus fanden sich zweimal normale Werte, einmal Verminderung in einem Fall von Kombination mit Nephritis. Bei Gicht bestand einmal Verminderung, einmal normaler Wert. Von 5 Fällen von Hyperthyreoidismus zeigten 4 Resistenzverminderung, einer Erhöhung. Durch Röntgenbestrahlung (10 Minuten) wurde zweimal Resistenzverminderung erzielt (morbus Basedow, lymphatische Leukämie). Bei „Psychopathen“ wurde einmal beträchtliche Verminderung gefunden. Bei akuten fieberhaften Infektionskrankheiten sprechen die Ergebnisse von Cohnreich im Sinne einer Resistenzerhöhung. Bei Ikterus schließen sich die Fälle von Cohnreich gleichsinnig den nach seiner Angabe nahezu 70 Fällen der Literatur an.

III. Allgemeines über die Methodik, methodische Versuche.

Eine allgemeine Betrachtung der Methodik hat sich einmal mit dem Alter des Blutes zu befassen, d. h. mit der Zeit, die zwischen Blutentnahme und Versuchsbeginn liegt. Weiterhin sind zu berücksichtigen der Zustand des Blutes selbst, ob es nativ, defibriniert, gewaschen zum Versuch verwandt wurde, ferner die quantitativen Verhältnisse zwischen Blutkörperchen und Salzlösung, die Dauer des Versuches selbst und die Temperatur, bei welcher der Versuch vor sich geht.

Die erste Frage ist in einer Arbeit von F. Ottiker bündig dahin beantwortet, daß hämolytische Versuche möglichst schnell nach der Blutentnahme ausgeführt werden sollen. Sie fand nach der von Roth angewandten Widalschen Modifikation der Hamburgerschen Methode H_1, d. h. die minimale Resistenz für defibriniertes und gewaschenes Blut = 0,46 %. 24 stündiges Stehenlassen im eigenen Serum ergab H_1 = 0,58 %, das gleiche bei Verwendung von NaCl-Lösung H_1 = 0,56 %. In eigenen Versuchen haben wir diesen Erfahrungen Rechnung getragen und für die baldige Verarbeitung des Blutes nach der Entnahme gesorgt.

Bei Vergleich von defibriniertem und gewaschenem Blut einerseits und Kapillarblut andererseits fand F. Ottiker das letztere meist um 0,02 % weniger resistent als das erstere, was die Autorin darauf zurückführt, daß Blut durch den Defibrinierakt O_2 reicher oder mit anderen Worten CO_2 ärmer und somit widerstandsfähiger wird. Defibri-

niertes Blut gewaschen und ungewaschen ergab keine Differenz der minimalen Resistenz, was ich in eigenen Versuchen bestätigt fand. Einen geringen Unterschied fand Rywosch (13). Seine Werte sind für Kaninchenblut nicht gewaschen 0,40 % und 0,55 % für Minimum- und Maximumresistenz. Dasselbe gewaschen 0,41 % und 0,56 %. Nach ihm ist dieser kleine Unterschied zum Teil auch durch den Prozeß des Zentrifugierens bedingt. Demgemäß kommt nach diesem Autor den Eiweißstoffen eine Schutzwirkung in nur unbedeutendem Maße zu.

Wie oben bemerkt, haben Cohnreich und Lang ausdrücklich auf die Wichtigkeit des Zeitfaktors, und zwar während der Ausführung des Versuches hingewiesen. Ihre Betrachtungen gelten jedoch nur für die Methoden mit extrem kurzer Versuchsdauer (Janowsky II und v. Liebermann und v. Fillinger). Es entsteht nun die Frage, wie bei den Methoden mit mittlerer und langer Versuchsdauer verfahren werden soll. Folgende Tabelle gibt nochmal zusammenfassend ein Bild von der Wertung des Zeitmomentes bei den oben zitierten Autoren.

Versuchsbeendigung	
nach Janowsky (I)	nach 10 Minuten
„ Janowsky (II)	„ wenigen Sekunden
„ Sandaya	„ 18-24 Stunden
„ M. v. Welden	„ 15 Minuten
„ v. Liebermann und v. Fillinger	„ 2 Minuten
„ Hamburger	„ 2 Stunden
„ Cohnreich	„ 5 Minuten
„ Verfasser (Modif. d. Hamb. Methode)	„ 14-16 Stunden
„ Ribierre	„ 5 Min. u. 5 Stund.

Aus der Tabelle ergibt sich, daß die Resultate der Hamburgerschen Methode und ihrer Modifikationen nach 2—24 Stunden abgelesen werden, wobei es belanglos er-

scheinen mag, welche Zeit man wählt, sofern nur verhindert wird, daß durch störende Temperatur oder bakterielle Einflüsse Schädigungen der Erythrozyten eintreten. Die anderen Methoden dagegen, die nach Sekunden und Minuten abgeschlossen werden, erhalten durch Einführung eines Zeitfaktors ein neues physiologisches Moment, welches eine Fehlerquelle bedingen kann, wie das besonders aus den Erörterungen der „Plurimumresistenz" hervorgeht. Eingehenderen Versuchen hierüber sind wir, abgesehen von den letzten, in der Literatur nicht begegnet. Ribierre (cf. oben) gibt an, daß die Resistenz, die man nach 5 Minuten und 5 Stunden feststellt, fast immer übereinstimmt.

Mit der Frage der quantitativen Verhältnisse befaßt sich, wie oben erwähnt, besonders Lang. Dieser Autor führte die Berücksichtigung der Erythrozytenzahl sowohl für die erste als für die zweite Janowskysche Methode ein, bezw. wies er für die erstere auf die angeführte Tatsache hin, daß ein und dasselbe Blut nach Methode Janowsky I, untersucht bei stärkerem Verdünnungsverhältnis, eine geringere Resistenz ergab, woraus sich für anämische Individuen eine Fehlerquelle ergibt in dem Sinne, daß die Zählmethode eine verhältnismäßig zu kleine Resistenz angibt. Auf die Differenzen, die sich zwischen der Zählmethode und der Blutkörperchenmethode finden, werfen nun, besonders unsere quantitativen Untersuchungen insofern Licht, als es sich herausstellt, daß alle Schwankungen in der Zahl der Erythrozyten infolge der Eigentümlichkeit der beiden Methoden Abweichungen in gerade entgegengesetztem Sinne verursachen. Während bei der Hamburgerschen Methode Blutverdünnung scheinbar Steigerung der Minimalresistenz ergibt, geht aus den Ausführungen von Lang hervor, daß mit der zunehmenden Dilution des Blutes die Resistenz des Blutes scheinbar abnimmt.

Technisch ging ich bei meinen quantitativen Versuchen so vor, daß ich gewaschenen Blutkörperchenbrei mit

Eigenserum, absteigend im Verhältnis $1/2$, $1/4$, $1/8$, mischte und dann gleichzeitig vier Resistenzversuche nebeneinander mit dem nichtzentrifugierten und ungewaschenen Verdünnungsblut ansetzte. Ich lasse eine Tabelle folgen, in der besonders deutlich das Phänomen der scheinbaren Resistenzsteigerung bei fortschreitender Dilution der NaCl-Lösung zutage tritt.

Verdünnungen.

NaCl %	Blutkörperchenbrei	$1/2$	$1/4$	$1/8$
0,34	tiefrot	rot	kräftig rosa	hellrosa
0,36	rosa	schwach hellrosa	hellrosa	schwach hellrosa
0,38	schwach hellrosa	Spur hellrosa	—	—
0,40	Spur hellrosa	—	—	—
0,42	—	—	—	—
0.44	—	—	—	—

In folgendem zweiten Versuch ist die Differenz weniger ausgesprochen.

Verdünnungen.

NaCl %	Blutkörperchenbrei	$1/2$	$1/4$	$1/8$
0,26	hochrot	rot	hochrosa	rosa
0,28	„	„	„	„
0,30	„	„	„	hellrosa
0,32	„	„	„	„
0,34	„	„	„	„
0,36	rot	rosa	hellrosa	schwach hellrosa
0,38	schwach hellrosa	schwach hellrosa	schwach hellrosa	Spur hellrosa
0,40	Spur hellrosa	Spur hellrosa	Spur hellrosa	—
0,42	—	—	—	—
0,44	—	—	—	—
0,46	—	—	—	—
0,48	—		—	—
0,50	—	—	—	—

Der Grund zu diesem abweichenden Verhalten im zweiten Fall liegt, wenn man von dem möglichen Einfluß

des differenten Serumgehaltes in den verschiedenen Serien absieht, offenbar in dem differenten Verlauf der ursprünglichen Lösungskurve, die sich durch bloße Bezeichnung der Farbennuancen nur unvollkommen wiedergeben läßt. So finden sich in den Versuchsreihen alle Uebergänge zwischen Typen mit steilem Abfall und solchen mit protrahiertem Verlauf. Folgende Tabelle, welche drei Versuche mit unverdünntem, gewaschenen Erythrozytenbrei darstellen, möge als Illustration dienen.

Beispiel für

	1. steilen Kurvenabfall	2. raschen	3. protrahierten Verlauf
0,20	tiefrot	tiefrot	tiefrot
0,22	„	„	„
0,24	„	„	„
0,26	„	„	„
0,28	„	„	„
0,30	„	„	rot
0,32	„	„	„
0,34	„	„	„
0,36	„	„	„
0,38	„	„	rosa
0,40	„	rot	hellrosa
0,42	„	hellrot	schwach hellrosa
0,44	—	—	Spur hellrosa
0,46	—	—	—
0,48	—	—	—

Je protrahierter der Lösungsverlauf ist, desto stärker wird sich die scheinbare Erhöhung der Erythrozytenresistenz bei Verdünnungen durch Wegfall der schwächsten Färbungsgrade der überstehenden Flüssigkeit geltend machen.

Auch in der Frage, bei welcher Temperatur der Versuch vor sich gehen und welcher er bis zu seiner Beendigung ausgesetzt sein soll, widersprechen sich die Ansichten.

F. Ottiker fand in Uebereinstimmung mit Hamburger in eigenen Versuchen, daß sich bei Temperaturdifferenzen zwischen 15—37° C weder die minimale noch die maximale Resistenz ändert. Im Gegensatz hierzu hat Schaeffer sowohl in Anwendung der Methode von v. Liebermann und v. Fillinger als auch bei Dauereinwirkung der hypisotonischen NaCl-Lösungen auf die Erythrozyten eine „merkliche Resistenzerhöhung“ bei Temperaturen gefunden, die sich in der Nähe der Körpertemperatur bewegen. Eigene Versuche habe ich in dieser Richtung nicht unternommen und habe nur für gleichmäßige mittlere Temperatur (19 bis 21° C) während der Dauer des Versuches gesorgt. Von der Aufbewahrung des Versuches im Eisschrank sah ich ab, um nicht möglicherweise neue unbekannte Faktoren einzuführen. Nach den Erfahrungen von Schaeffer soll bei diesem Verfahren der Versuch „stets für 24 Stunden, häufig mehrere Tage dieselben Werte aufweisen“.

IV. Eigene klinische Versuche.

Zu meinen Versuchen, die nach einer Modifikation der Hamburgerschen Methode ausgeführt wurden, entnahm ich aus der Armvene Blut, welches mittels eines Glasstabes vorsichtig defibriniert wurde. Das defibrinierte Blut wurde hierauf möglichst sofort, spätestens nach 4—5 Stunden, bis zur vollständigen Farblosigkeit der überstehenden, als Waschflüssigkeit benützten physiologischen NaCl-Lösung, jedoch, um eine mechanische Schädigung der Erythrozyten zu vermeiden, nicht öfters als dreimal gewaschen. Sodann wurde mit einer für sämtliche Versuche gleichbleibenden Pipette mittels Saughütchens ein Tropfen Erythrozytenbrei in eine Reihe von Reagenzgläsern gebracht, von denen jedes zuvor mit 2 cbcm NaCl-Lösung mit einer Konzentrationsdifferenz von 0,02 % beschickt worden war. Hierbei wurde peinlich darauf geachtet, daß beim Eintropfen die Pipette zum Reagenzglas immer eine Neigung von etwa 45° hatte, um eine möglichst konstante Tropfengröße zu erzielen. Die jeweilige Versuchsbreite lief von 0,1—0,6 % NaCl. Nach 14 bis 16 stündigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur (19 bis 21° C) wurde abgelesen, wobei die minimalen Grenzwerte durch Betrachten gegen einen weißen Hintergrund makroskopisch festgestellt wurden. Die minimale Resistenz wurde da angenommen, wo unter diesen Umständen die erste Spur von Hämolyse erkennbar war, während als maximale Resistenz diejenige NaCl-Konzentration bezeichnet wurde, bei der in 10 Gesichtsfeldern unter dem Mikroskop kein erhaltener Erythrozyt nachzuweisen war. Untersucht wurden im ganzen 58 Fälle, die ich in nachstehender Tabelle folgen lasse.

Nr.	Name	Alter	Diagnose	NaCl-Lösung in %: 0,34	0,36	0,38	0,40	0,42	0,44	0,46	0,48	0,50	0,52	usf.
1.	Max L.	24	Endocard. Lenta.	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	
2.	Marta B.	58	Myocard. Nephritis	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	
3.	Albert P.	36	Morb. coeruleus		+	+	+	+	—	—	—	—	—	
4.	Gertrud S.	34	Sarkomatose		+	+	+	+	+	—	—	—	—	
5.	Maria G.	6	Masern		+	+	+	+	+	+	—	—	—	
6.	Georg S.	38	Malaria		+	+	+	+	—	—	—	—	—	
7.	Fritz K.	14	Scarlat. 3. Khtg.		+	+	+	+	+	—	—	—	—	
8.	Gertrud T.	6	Röteln		+	+	+	+	—	—	—	—	—	
9.	Max L.	52	Dysenterie		+	+	+	+	—	—	—	—	—	
10.	Anna R.	46	Sepsis		+	+	+	+	—	—	—	—	—	
11.	Gertrud D.		Osteomyelitis		+	+	+	+	—	—	—	—	—	
12.	Marta Z.	44	sek. Anaemie		+	+	+	+	—	—	—	—	—	
13.	Maria S.	51	„		+	+	+	+	—	—	—	—	—	
14.	Fritz R.	19	Icterus catarrh.	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
14.	„		4 Tg. später		+	+	+	+	—	—	—	—	—	
16.	Maria S.		Asthma bronch.		+	+	+	+	+	—	—	—	—	
17.	Albert G.	40	Typh. abdom. 8 Khtg.		+	+	+	+	—	—	—	—	—	
18.	Rud. S.	45	Miliar-Tbc.		+	+	+	+	—	—	—	—	—	
19.	Frieda K.	22	Lymphon		+	+	+	+	+	—	—	—	—	
20.	Helene G.	17	sek. Anaemie		+	+	+	+	—	—	—	—	—	

Nr.	Name	Alter	Diagnose	0,34	0,36	0,38	0,40	0,42	0,44	0,46	0,48	0,50	0,52	usf.
21.	Anna P.	27	Abort	+	+	+	+	+	−	−	−	−	−	
22.	Willi D.	4	Pertussis	+	+	+	+	+	+	+	−	−	−	
23.	Georg B.	1	„	+	+	+	+	+	+	+	−	−	−	
24.	Richard N.		CO-Vergiftung	+	+	+	+	+	−	−	−	−	−	
25.	Gustav G.		Gicht	+	+	+	+	+	−	−	−	−	−	
26.	Anna K.		Pernic. Anaemie	+	+	+	+	+	+	−	−	−	−	
27.	Willi D.	4	Pertussis	+	+	+	+	+	+	−	−	−	−	
28.	Maria D.		Hydroceph. CO.-Vergift.	+	+	+	+	+	+	−	−	−	−	
29.	Anna Z.	19	Cystitis	+	+	+	+	+	+	−	−	−	−	
30.	Berta K.		Ca. hepat. Icterus	+	+	−	−	−	−	−	−	−	−	
31.	Anna G.	19	Cystitis	+	+	+	+	+	−	−	−	−	−	
32.	Alfred B.	3	Pertussis	+	+	+	+	+	+	−	−	−	−	
33.	Albert D.	64	Ca. hepat. sec. Anaem.	+	+	+	+	+	−	−	−	−	−	
34.	Georg F.	37	Pneumonie 8. Khtg.	+	+	+	+	+	−	−	−	−	−	
35.	Meta G.	28	Lymphosark.	+	+	+	+	+	−	−	−	−	−	
36.	Georg N.	1	Pertussis	+	+	+	+	+	+	+	+	−	−	
37.	Erna G.	19	Endocard. sec. Anaem.	+	+	+	+	+	+	−	−	−	−	
38.	Maria B.	48	Uraemie	+	+	+	+	+	−	−	−	−	−	
39.	Maria T.	29	Massenblutung		+	+	+	+	+	+	+	+	−	
40.	Emma W.	80	Diabetes gangrän		+	+	+	+	−	−	−	−	−	

Nr.	Name	Alter	Diagnose	0,34	0,36	0,38	0,40	0,42	0,44	0,46	0,48	0,50	0,52	0,54	0,56	0,58	usf.
41.	Max P.		Typh. abdom. Rezidiv	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—				
42.	Albert A.	21	Scarlat. 2. Khtg.	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—				
43.	Robert M.	29	Scarlat	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—				
44.	Anna O.		Graviditas 3. Mon. Defatig.	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—				
45.	Frau K.		Pernic. Anaemie	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—				
46.	Wilh. B.		Pleuritis exsud.	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—				
47.	Maria L.	17	polyarthrit.	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—				
48.	Martin G.		Pneumonie	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—				
49.	Frau A.	60	chr. Bronch.	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—				
50.	Frau S.	33	sec. Anaem.	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—				
51.	Frl. Rabe	27	Myel. Leuk.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—
52.	„		4 Tg. später	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—
53.	Max A.	52	Ca. recti et vesicae.	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—				
54.	Max D.	52	Ca. recti	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—				
55.	Frau S.	49	Ca. Uteri	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—				
56.	Frau M.	52	Ca. intestini	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—				
57.	Frau G.	52	Ca. mammae	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—				
58.	Frau K.	46	Ca. Uteri	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—				

Unter den hier aufgeführten Fällen finden sich demnach 3 Fälle von Herz- und Gefäßerkrankung, 9 Fälle von Blutkrankheiten, 14 Fälle von Infektionskrankheiten, 8 Fälle von sonstigen akut fieberhaften Erkrankungen, 11 Fälle von Neubildungen, 2 Fälle von Konstitutionskrankheiten, 1 Fall von Tbc. und schließlich 10 Fälle von sonstigen nicht fieberhaften Erkrankungen.

Bei der Durchsicht der von mir mit der Hamburgerschen Modifikation gewonnenen Resultate fällt besonders auch im Vergleich zu den Ergebnissen fast sämtlicher anderer Autoren die Konstanz der von mir gefundenen Werte auf. Wenn wir die Breite der individuellen Schwankungen zwischen einem NaCl-Gehalt von 0,40—0,44 % legen, so restieren nur einige wenige Fälle, die hiervon abweichen. Die Ikterusfrage können wir beiseite lassen, da sie durch die übereinstimmenden Resultate der Literatur als erledigt gelten kann. Abweichend sind im Sinne einer Resistenzverminderung in geringem Grade nur Pertussis (3 Fälle), Masern (1 Fall), in stärkerem Massenblutung[1] (1 Fall) und besonders akute myeloische Leukämie (1 Fall).

Während ich gleich anfangs durch die Konstanz meiner Resultate stutzig gemacht grunsätzlich fernerhin bei meinen Versuchen wahllos das verschiedenartigste Krankenmaterial heranzog, habe ich mich doch im Hinblick auf die von einigen Autoren (Schmidlechner, Veyrassat, Cohnreich u. a.) gefundene konstante Resistenzerhöhung beim Ca veranlaßt gesehen, auch diese Frage einer besonderen Nachprüfung zu unterziehen. Die Fälle wurden unter Berücksichtigung der von Cohnreich gemachten Einschränkung bezüglich Sitz und Art des Krebses ausgewählt. Mit einer Ausnahme handelt es sich um Krebse am Intestinaltraktus oder am Uterus, außerdem war die Ca-Kachexie in allen Fällen ausgesprochen.

---

1. Der Fall ist in der vor kurzem erschienenen Dr.-Dissertation von H. Schulze eingehend beschrieben.

Trotzdem ist es mir nicht gelungen, wie aus der Tabelle Fall 53—58 hervorgeht, die Annahme der genannten Autoren zu bestätigen. Die Ergebnisse liegen im Bereiche der oben angegebenen Schwankungen für min. Resistenz bei 0,42 bis 0,44 % NaCl. Ich muß somit die Behauptung aufstellen, daß eine Erhöhung der min. Resistenz bei Anwendung der Hamburgerschen Methode kein Zeichen für Ca ist. Wenn trotzdem eine Resistenzerhöhung auf Grund der I. und II. Janowskyschen Methode von den Autoren angegeben wird, und zwar auf Grund eines geschlossenen Untersuchungsmaterials, so ist diese Abweichung auf prinzipielle Differenzen der Methoden zurückzuführen.

Es ist nicht Sache dieser Arbeit, dem interessanten Problem des ursächlichen Zusammenhanges zwischen der Veränderung der Erythrozytenresistenz einerseits und irgend welchen Krankheitszuständen oder etwa chemisch-physikalischen Faktoren andererseits, z. B. die Zusammensetzung des Blutplasmas, näherzutreten. Momente, wie Alter der Patienten, Luftdruckverhältnisse, Zeit der Blutentnahme und ihre Beziehung zu den Mahlzeiten und ähnliches konnten vollends unberücksichtigt bleiben, nachdem Jakuschewsky in seinen breit angelegten, speziell hierauf bezüglichen Versuchen zu keinerlei Normen gelangt war.

Einen wichtigen Fingerzeig schienen jedoch diejenigen Autoren für die Lösung dieser Frage zu geben, die das Moment des Alters der Erythrozyten heranzogen. Im Zusammenhang mit der von Morawitz und Pratt (9) konstatierten Resistenzerhöhung nach Aderlässen, die um vieles geringer war als nach Injektionen homogenen Blutes, erwägt Sattler (15) die Möglichkeit einer stärkeren Resistenzfähigkeit der jungen zur Regeneration des Blutes vom Knochenmark in die Blutbahn geworfenen Erythrozyten. Auch bei Sattler hatte sich in einem Aderlaßversuche gezeigt, daß die Resistenz nach 2 sehr starken Aderlässen um geringes zunahm und bereits nach 3—4 Tagen wieder

normalen Wert aufwies. Itami und Pratt (3) lehnen nach Sattlers Angabe die von ihm ventilierte Ansicht ohne nähere Bezeichnung der Gründe ab. Auch Roth (12) beschäftigt sich mit dieser Frage. Nach seiner Angabe nehmen Widal und seine Schüler an, daß die von ihnen gefundenen „hématies granuleuses" leichter durch hypotonische NaCl-Lösung aufgelöst werden als die normalen. Roth führt hiergegen das Untersuchungsresultat bei einem Patienten mit angeborenem Herzfehler an, dessen Blut auffällig viele polychromatophile Erythrozyten enthielt, bei dem aber die Untersuchung auf osmotische Resistenz normale Zahlen ergab.

Nach den übereinstimmenden Ergebnissen der Autoren sind die jugendlichen Erythrozyten, die bei in Regeneration befindlichem Blute in größerer Menge als polychromatophile auftreten, identisch mit denjenigen, welche bei Vitalfärbung die Substantia granulo-filamentosa aufweisen. Mit der Zählung dieser Elemente haben sich Luzzato und Ravenna (8) beschäftigt, die technisch so vorgehen, daß sie unter Benutzung des gewöhnlichen Zählmodus mit der Thoma-Zeißschen Kammer ein mit Brillantcresylblau bestrichenes Deckgläschen verwandten und nach ½ Stunde zählten. Die gefundenen absoluten Werte der granulierten Erythrozyten schwankten (mit Ausnahme der ersten acht Lebenstage) zwischen 3000 und 30 000 in 1 cmm bei normalen Menschen. Eine Vermehrung fand sich besonders bei Neugeborenen, weniger stark im hohen Alter und bei schwangeren Frauen. Bei Anämien, besonders bei Karzinomanämie, sowie bei Bleiintoxikationen sind die granulierten Erythrozyten ebenfalls vermehrt. Sehr hohe Werte fanden die Autoren bei Icterus chronicus acholuricus (Minkowski-Chauffard). Die angegebenen Zahlen der von Luzzato und Ravenna gefundenen granulierten Zellen bewegen sich zwischen 100 000 und 195 000 bei über zwei bis drei Millionen Erythrozyten Gesamtzahl. In noch deut-

licherer Weise sind derartige Verhältnisse von Fiessinger und Abrami beschrieben worden, die 40—50 % granulierte Erythrozyten bei 5—5½ Millionen Erythrozyten fanden. Diese Zahlverhältnisse beim hämolytischen Ikterus sind wohl das stärkste Argument gegen die erst bei Sattler erörterte Möglichkeit einer erhöhten Resistenzfähigkeit jugendlicher Erythrozyten. Es mußte aber mit der Eventualität gerechnet werden, daß bei dem erwähnten Krankheitsbild bezgl. der Fragilität der Erythrozyten gegenüber osmotischen Eindrücken abweichende Verhältnisse vorlagen. Aus diesem Grunde haben wir in einer Reihe von Fällen, die auf ihre osmotische Resistenz untersucht sind, gleichzeitig die Zählung der Erythrozyten mit Substantia granulo-filamentosa vorgenommen. Technisch ging ich, abweichend von Luzzato und Ravenna, folgendermaßen vor:

Ich bestrich Objektträger mit Brillantcresylblau, ließ den Farbstoff eintrocknen und brachte Deckgläschen, die zentral mit einem Blutströpfchen beschickt waren, auf die bestrichene Fläche, wobei sich das Blut kapillar ausbreitete. Das Präparat wurde sodann durch Umrandung mit Paraffin vor Verdunstung geschützt. Ich stellte nun von Gesichtsfeld zu Gesichtsfeld das Verhältnis der vital granulierten Erythrozyten zu den weißen Blutkörperchen fest und berechnete die absolute Zahl unter Zugrundelegung der gesondert bestimmten Erythrozytenzahl. Das Ergebnis ist in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Nr.	Name	Diagnose	Min.Res. % NaCl	Zellen m. Subst. gran. filam.
1.	Helene G., 17 J.	sek. Anaemie	0,42	50160
2.	Anna P., 27 J.	Abort	0,42	13600
3.	Willi D., 4 J.	Pertussis	0,46	108300
4.	Georg B., 1 J.	Pertussis	0,46	5607
5.	Richard N., 28 J.	CO-Vergiftung	0,42	3302
6.	Gustav G., 48 J.	Gicht	0,42	232
7.	Anna K.	pernic. Anaemie	0,44	27400

Wie ersichtlich, kann ein kausaler Zusammenhang zwischen Resistenzverhalten und Zahl der vital granulierten Erythrozyten aus den hier wiedergegebenen Resultaten nicht konstruiert werden. Während 5 von den 7 untersuchten Fällen eine nach der von mir angewandten Methode normale minimale Resistenz ergeben, laufen die entsprechenden Zahlen der vital gefärbten Zellen in unregelmäßiger Kurve nebenher. Die beiden Pertussisfälle, die eine unbedeutende Resistenzverminderung zeigen, bilden sogar bezüglich der Vitalfärbung Gegensätze.

V. Zusammenfassende Bemerkungen.

Die von mir angewandte Methode (Hamburgersche Blutkörperchenmethode mit gewaschenen Erythrozyten) berücksichtigt vorzugsweise die minimale Resistenz. Die gefundenen Werte der minimalen Resistenz weisen bei den verschiedensten Zuständen eine weitgehende Konstanz auf und liegen, abgesehen von individuellen Schwankungen zwischen 0,40—0,44 % NaCl meist bei 0,42 %. Die nächsthäufige Zahl ist 0,44 %, wenige Fälle liegen bei 0,40 %, so daß man die letztere Zahl als Uebergang zu einer leichten Erhöhung ansehen kann.

Ausnahmen bilden nur nach der Seite der Resistenzerhöhung die Fälle von Ikterus, im Sinne einer Resistenzverminderung 3 Fälle von Pertussis, 1 Masernfall, 1 Fall von Massenblutung und in besonders hohem Maße 1 Fall von myeloischer Leukämie.

Wenn man die Färbungsskala der überstehenden Flüssigkeit im Rahmen der Einzelversuche notiert, so ergeben sich Differenzen im Reaktionsablauf, welche durch die Feststellung der maximalen und minimalen Resistenz nicht zum Ausdruck gebracht werden. Es lassen sich zahlreiche Uebergänge finden zwischen einem steilen Abfall einerseits und einem allmählichen Vollzug der Hämolyse in diesen Grenzen andererseits.

Besondere Berücksichtigung verdienen bei Resistenzversuchen die quantitativen Verhältnisse, und zwar bei allen Methoden, sofern insbesondere bei stark anämischen Individuen durch Herabsetzung der Erythrozytenzahl eine

Resistenzsteigerung vorgetäuscht werden kann. In meinen experimentellen Verdünnungsversuchen konnten diese Verhältnisse deutlich zum Ausdruck gebracht werden.

Anspruch auf alleinige Berechtigung hat keine der zurzeit üblichen klinischen Methoden. Vielmehr wird in manchen Fällen eine Zählmethode, in anderen die Hamburgersche oder eine ihrer Modifikationen vorzuziehen sein. So dürfte beispielsweise auf dem Gebiet der Ca-Forschung bei künftigen Untersuchungen der Resistenz besonders die mit der „Plurimumresistenz" arbeitende Methode oder auch die I. Janowskysche am Platze sein, nachdem es hier gelungen ist, nachzuweisen, daß eine Erhöhung der minimalen Resistenz nach der Hamburgerschen Blutkörperchenmethode nicht für Ca charakterisiert ist. Andererseits zeigen Fälle von Ikterus nach beinahe allen Methoden die bekannte Erhöhung der minimalen Resistenz, während hier die Resultate von Strasser und Neumann nach eigener Methode abweichen.

Auf Grund der verschiedenen Wertigkeit der einzelnen auf verschiedenen Prinzipien beruhenden Methoden sollten in Zukunft bei fraglichen Fällen verschiedene Methoden gleichzeitig nebeneinander in Anwendung kommen.

Schließlich ist aus dieser Ueberlegung heraus eine Aufzählung und Betrachtung der bisherigen und zukünftigen Resultate auf dem Gebiet der Resistenzforschung der Erythrozyten unter dem alleinigen Gesichtspunkt der Resistenzerhöhung oder -verminderung schlechthin ohne gleichzeitige Berücksichtigung der angewandten Methoden untunlich. Vielmehr gibt dieses in der Literatur so häufig angewandte Verfahren immer wieder zur Entstehung scheinbarer Widersprüche Anlaß.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Oberarzt Dr. Werner Schultz für die Anregung zu dieser Arbeit und das Interesse, welches er dem Gelingen derselben entgegenbrachte, meinen Dank auszusprechen.

Literatur.

1. Cohnreich: Klin. Bestimmungen der Erythrozytenresistenz, besonders im Dienste der Krebsdiagnose. Fol. hämat. 16. Jahrgang, 3, 1913.
2. Hamburger: Osmotischer Druck und Ionenlehre, 1902.
3. Itami und Pratt: Ueber Veränderungen der Resistenz und der Stromata roter Blutkörperchen bei experimentellen Anämien. Biochem. Zeitschr., Bd. 18, 1909.
4. Jakuschewsky: Russ. med. Rundschau, 1904.
5. Lang: Ueber die Resistenz der roten Blutkörperchen gegen hypisotonische NaCl-Lösungen bei Magenkrebs. Zeitschr. f. klin. Med., Nr. 47, 1902.
6. v. Liebermann und v. Fillinger: D. m. W. 1912, S. 462.
7. Limbeck: Klinische Pathologie des Blutes. Jena 1896.
8. Luzzato und Ravenna: Ueber die Zahl der vital färbbaren roten Blutkörperchen unter normalen Verhältnissen und bei anämischen Zuständen.
9. Morawitz und Pratt: Einige Beobachtungen bei experimentellen Anämien. Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 20.
10. F. Ottiker: Fol. hämat. 1914, 18. Archiv.
11. Ribierre: de la résistence des globules rouges et de ses variations. Fol. hämat. II. Jahrgang, Nr. 3, 1905, S. 153.
12. Roth: Ueber die hämolytische Anämie. Archiv f. klin. Med., Bd. 106, 1912.
13. Rywosch: Vergleichende Untersuchungen über die Re-

sistenz der Erythrozyten einiger Säugetiere gegenüber hämol. Agentien. Archiv f. Physik, Bd. 116, 1907.
14. Sandaya: Inauguraldissertation, Göttingen 1912.
15. Sattler: Ueber experimentell erzeugte, allgemeine Resistenzerhöhung der roten Blutkörperchen. Fol. hämatol. 1910.
16. Schaeffer: D. m. W. 1912, S. 1872.
17. Schmidlechner: Die Resistenz der roten Blutkörperchen in Fällen von Scheiden- und Gebärmutterkrebs. Zeitschrift für Krebsforschung 3, 1905.
18. Strasser und Neumann: Ueber die Resistenz der roten Blutkörperchen und die Wirkung von Eisen und Arsen. Med. Klinik 1909, Nr. 34, S. 1262.
19. Veyrassat: Thèse de Lyon 1902. Les variations de la résistence des hématies et de l'hémoglobine dans divers états pathologiques.
20. Weihrauch: D. m. W. 1913, S. 845.
21. M. v. Welden: cf. Cohnreich.

Lebenslauf.

Ich, Willy Charlton, bin am 23. Dezember 1889 als Sohn des Eisenbahndirektors J. Charlton in St. Louis, Vereinigte Staaten, geboren und evangelischer Religion.

Im Jahre 1896 siedelte meine Mutter, nach dem Tode meines Vaters, nach Stuttgart über, wo ich die Volksschule und das humanistische Eberhard-Ludwigsgymnasium bis zur Oberprima besuchte. Das Zeugnis der Reife erwarb ich im Juli 1908 in Rottweil i. Württbg.

Ich widmete mich dem Studium der Medizin und ließ mich im Wintersemester 1908 in Göttingen immatrikulieren. Dort machte ich am Ende des 5. Semesters 1910-11 das Physikum. Alsdann bezog ich die Universität München, woselbst ich im Wintersemester 1913-14 die ärztliche Prüfung ablegte.

Von Februar bis August 1914 war ich im Krankenhaus Westend als Med.-Praktikant und nach Erlangung der Approbation (August) zunächst als Volontär tätig. Seit November 1914 bekleide ich die Stelle eines Assistenten an der II. med. Abteilung des Krankenhauses Charlottenburg-Westend.

Vorlesungen während meiner Studienzeit hörte ich bei folgenden Herren Professoren: v. Angerer, v. Bauer, Baisch, Borst, Döderlein, Ehlers, Eversbusch, Gruber, Heiderich, Heine, Herzog, Heß, Isserlin, Jensen, Jodlbauer, Klaußner, Kopp, Kraepelin, Kramer, Malaisé, Merkel, Fr. v. Müller, Neumayer, Pfaundler, Posselt, Richter, v Romberg, Rückert, Schmincke, Seitz, Spielmeyer, Tappeiner, Verworn, Wallach, Wanner.